

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-199878

(P2001-199878A)

(43) 公開日 平成13年7月24日 (2001. 7. 24)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード*(参考)
A 6 1 K	9/16	A 6 1 K	9/16
	9/20		9/20
	9/26		9/26
	9/48		9/48
	9/62		9/62

審査請求 未請求 請求項の数24 O L 外国語出願 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-277838(P2000-277838)	(71) 出願人	591163203 ラボラトリオス デル ドクトール エス デベ, エス. アー. スペイン国 08026 パルセロナ アベニ ーダ マーレ デ デウ デ モントサー ラト 221
(22) 出願日	平成12年9月13日 (2000. 9. 13)	(72) 発明者	アントニオ・ロベス・カブレラ スペイン国、08026 パルセロナ、デガ・ バヒ 66、ナンバー 4
(31) 優先権主張番号	9 9 0 2 0 2 7	(74) 代理人	100058479 弁理士 鈴江 武彦 (外4名)
(32) 優先日	平成11年9月13日 (1999. 9. 13)		
(33) 優先権主張国	スペイン (E S)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 酸に不安定ベンズイミダゾールを含有する修飾された放出特性の経口用固形製剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 酸に不安定なベンツイミダゾール化合物の経口投与製剤の提供。更に血中及び組織中の有効濃度を適切に保つ製剤の提供。

【解決手段】 不活性核、有効成分を有する層、少なくとも修飾された放出機構を含有する1以上の中間層、及び腸溶性コーティングを有する外部層を含有する多数のペレットからなる製剤。これらのペレットは、そのような層の成分を有する水溶液又は懸濁液を用いた液体層コーティング技法によって、種々の層を塗布することで得ることができる。該製剤は、固いゼラチンカプセル又は錠剤であることが可能であり、異常胃酸分泌に関する疾患の予防又は治療における使用に適している。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 酸に不安定なベンズイミダゾール化合物を含有するベレットであって：

(a) 不活性核と；

(b) 前記不活性核 (a) を覆って位置し、酸に不安定なベンズイミダゾール化合物、不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び 1 以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤を含有する層と；

(c) 前記中間層 (c) は、不活性核を覆う前記層

(b) を覆って位置し、下記を含有する 1 以上の中間層と；

(i) 不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び 1 以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤からなる不活性な非塩基性コーティング；及び (ii) 不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び不活性な非塩基性非水溶性ポリマーを含有する修飾された放出機構；

(d) 前記中間層 (c) を覆って位置する腸溶性コーティングを含有する外部層とを具備するベレット。

【請求項 2】 請求項 1 に記載のベレットであって、前記中間層 (c) が 1 以上の不活性な非塩基性コーティング層、及び不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び不活性な非塩基性非水溶性ポリマーを含む 1 以上の修飾された放出機構を有する層を含有するベレット。

【請求項 3】 請求項 1 に記載のベレットであって、不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び 1 以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤で形成された前記不活性な非塩基性コーティングと、不活性な非塩基性水溶性ポリマー及\*

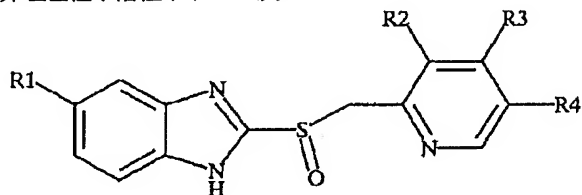
\* び不活性な非塩基性非水溶性ポリマーを含む前記修飾された放出機構とが 1 つの層に混合されているベレット。

【請求項 4】 請求項 1 に記載のベレットであって、前記中間層 (c) が、不活性な 1 以上の非塩基性コーティング層と不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び不活性な非塩基性非水溶性ポリマーを含む前記修飾された放出機構を有する 1 以上の層との混合層と、不活性な非塩基性コーティングと不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び不活性な非塩基性非水溶性ポリマーを含む前記修飾された放出機構との混合物の 1 以上の層とを具備するベレット。

【請求項 5】 請求項 1 に記載のベレットであって、不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び 1 以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤で形成された前記不活性な非塩基性コーティングが、前記層 (b) を覆って位置し；不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び不活性な非塩基性非水溶性ポリマーを含む前記修飾された放出機構を含有する層が、前記不活性な非塩基性コーティング層を覆って位置し；前記層 (d) が、不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び不活性な非塩基性非水溶性ポリマーを含む前記修飾された放出機構によって形成される層を覆って位置するベレット。

【請求項 6】 前記酸に不安定なベンズイミダゾール化合物が、構造式 (I) を有する化合物である請求項 1 に記載のベレット：

【化 1】



( I )

ここで、

R<sup>1</sup> は水素、メトキシ、又はジフルオロメトキシであり、

R<sup>2</sup> はメチル又はメトキシであり、

R<sup>3</sup> はメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、又は 3-メトキシプロポキシであり、

R<sup>4</sup> は水素、又はメチルである。

【請求項 7】 請求項 1 に記載のベレットであって、前記酸に不安定なベンズイミダゾール化合物が、オメブラゾール、ランソブラゾール及びパントブラゾールからなる群から選択されるベレット。

【請求項 8】 請求項 1 に記載のベレットであって、前記層 (b) に存在する前記不活性な非塩基性水溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) 及びヒドロキシプロピルセルロース (HPC) から

選択されるベレット。

【請求項 9】 請求項 1 に記載のベレットであって、前記中間層 (c) に存在する不活性な非塩基性コーティングの前記不活性な非塩基性水溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) であるベレット。

【請求項 10】 請求項 1 に記載のベレットであって、前記中間層 (c) に存在する前記修飾された放出機構の前記不活性な非塩基性水溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) であるベレット。

【請求項 11】 請求項 1 に記載のベレットであって、前記中間層 (c) に存在する前記修飾された放出機構の前記不活性な非塩基性非水溶性ポリマーが、エチルセルロース又はメタクリル酸アンモニウムの共重合体であるベレット。

【請求項 12】 請求項 1 に記載のベレットであって、前記外部層 (d) が、胃に耐性であるポリマー、可塑剤及び 1 以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤を含有するベレット。

【請求項 13】 有効成分として酸に不安定なベンズイミダゾール化合物を含有する修飾された放出特性を有する胃に耐性なベレットを得る方法であって：

(i) 酸に不安定なベンズイミダゾール化合物、不活性な非塩基性水溶性ポリマー、及び 1 以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤の懸濁水溶液を調製して、不活性核を覆う工程と；

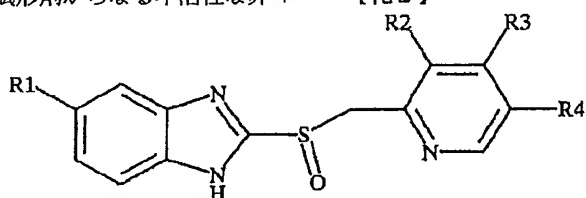
(ii) (i) 不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び 1 以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤からなる不活性な非\*

\* 塩基性コーティング；及びこれとは別に又はこれと混合された (ii) 不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び不活性な非塩基性非水溶性ポリマーを別々に又は混合して含む修飾された放出機構を含有する 1 以上の中間層を塗布する工程と；

(iii) 胃に耐性であるポリマー、可塑剤及び 1 以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤を含有する懸濁水溶液で前記中間層を覆い、腸溶性コーティングを有する外部層を創出する工程とを含む方法。

【請求項 14】 前記酸に不安定なベンズイミダゾール化合物が、構造式 (I) を有する化合物である請求項 13 に記載の方法：

【化 2】



(I)

ここで、

R<sup>1</sup> は水素、メトキシ、又はジフルオロメトキシであり、

R<sup>2</sup> はメチル、又はメトキシであり、

R<sup>3</sup> はメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、又は 3-メトキシプロポキシであり、

R<sup>4</sup> は水素、又はメチルである。

【請求項 15】 請求項 13 に記載の方法であって、前記酸に不安定なベンズイミダゾール化合物が、オメブラゾール、ランソプラゾール及びパントプラゾールからなる群から選択される方法。

【請求項 16】 請求項 13 に記載の方法であって、工程 (i) で調製される懸濁液中に存在する前記不活性な非塩基性水溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) 及びヒドロキシプロピルセルロース (HPC) から選択される方法。

【請求項 17】 請求項 13 に記載の方法であって、工程 (ii) で調製される懸濁液中に存在する不活性な非塩基性コーティング中に含まれる前記不活性な非塩基性水溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HMP C) である方法。

【請求項 18】 請求項 13 に記載の方法であって、工程 (ii) で調製される懸濁液中に存在する修飾された放出機構に含まれる前記不活性な非塩基性水溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HMP C) である方法。

【請求項 19】 請求項 13 に記載の方法であって、工程 (ii) で調製される懸濁液中に存在する修飾された放出機構に含まれる前記不活性な非塩基性非水溶性ポリマ

ーが、エチルセルロース又はメタクリル酸アンモニウムとの共重合体である方法。

【請求項 20】 請求項 1 に記載のベレットを 1 以上含有する修飾された放出特性を有する組成物。

【請求項 21】 1 以上の前記ベレットが、同じベンズイミダゾールの放出特性を有する請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】 1 以上の前記ベレットが、異なるベンズイミダゾールの放出特性を有する請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 23】 請求項 20 に記載の組成物であって、(i) 速い放出特性を有するベレット、及び (ii) 遅い放出特性を有するベレットの混合物を、(i) : (ii) の重量比 10 : 90 ~ 90 : 10 で含有する組成物。

【請求項 24】 カプセル又は錠剤の形態にある請求項 20 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する分野】 本発明は、酸に不安定なベンズイミダゾール化合物を含有し、有効成分、少なくとも修飾された放出機構を有する 1 以上の中間層、及び外部腸溶性コーティングを含有する多数のベレットから構成され、経口投与に適した新規製剤に関する。また本発明は、前記ベレット及び製剤の生産方法、及び医薬品におけるその使用に関する。

【0002】

【発明の背景】 化合物 5-メトキシ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピリジル)メチル]スルフィニル-1H-ベンズイミダゾールは、哺乳類におけ

る胃分泌の抑制に適したベンズイミダゾール化合物である。特に、それは例えば、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、ゾリンジャー・エリソン(Zollinger-Ellison)症候群等のような胃酸分泌に関連する疾患の予防及び治療に適している。抗潰瘍活性を有する他のベンズイミダゾール化合物は、パントプラゾール(pantoprazole)、ランソプラゾール(lansoprazole)及びラベプラゾール(rabeprazole)である。

【0003】まさに治療学的に興味を有する他のベンズイミダゾール化合物であるオメプラ(omeprazole)ゾールは、酸に不安定な化合物である。このことは、該化合物が強烈な酸性環境である胃内容物に接触すると分解が起こるという事実から、経口投与用製剤を開発する際に、多くの問題を引き起こす。この不安定性が、個体内及び個体間での治療におけるオメプラゾールの応答のばらつきの原因となり得る。

【0004】酸に不安定な化合物の経口投与後に、該化合物及び胃液との接触を回避するために、酸に不安定な化合物を含む核、及び1以上の中間層により分離されてもよい胃に耐性であるコーティングを構成する外部層を含有する固形製剤が開発されてきた。酸性を有する従来の腸溶性コーティングは、このコーティングと直接的又は間接的に接触したときに有効化合物が分解することがあるため、用いることができない場合もある。このことは、時間が経った後の色の変化及び有効化合物量の減少により明らかとなる。

【0005】有効化合物の安定性に関する問題を解決する方法は幾つかある。それらの1つは、酸に不安定なベンズイミダゾール化合物の周囲に塩基性環境を創出することであり、それはベンズイミダゾール化合物の塩基性塩を用いること、及び/又は胃に耐性である製剤に塩基性反応を示す化合物を組み入れることで達成される[例えば、欧州特許出願第0244 380号及び米国特許第4,786,505号を参照]。有効化合物の安定性の問題を解決する別の方法は、有効化合物及び腸溶性層間を完全に分離させる物理的障壁の創出に基づき、従って有効化合物の分解を回避しており、それは塩基性反応を示すものを除いた薬学的に許容可能な賦形剤の使用を含む[例えば、欧州特許第0 773 025号参照]。

【0006】欧州特許出願第0 244 380号には、(a)塩基性反応を示す化合物とともに有効物質を含む核、(b)水中で迅速に分解する水溶性錠剤用賦形剤、任意に核及び外部層間のpHの調節因子として作用する塩基性反応を示す化合物とともに水溶性フィルムを形成するポリマーを含有する1つ又は幾つかの不活性中間層、及び(c)腸溶性コーティングからなる外部層を含有し、酸に不安定な物質の経口投与に適した製剤について記載されている。

【0007】米国特許第4,786,505号には、(a)オメプラゾール及び塩基性反応を示す化合物、オメプラゾール

ルの塩基性塩及び塩基性反応を示す化合物、又はオメプラゾールの塩基性塩のみを含有する核、(b)水溶性若しくは水中で迅速に分解する1つ又は幾つかの不活性中間層、及び(c)腸溶性コーティングからなる外部層を含有し、オメプラゾールの経口投与に適した製剤について記載されている。

【0008】米国特許第5,626,875号には、(a)不活性顆粒、有効化合物、不活性な水溶性ポリマー及び塩基性反応を示さない賦形剤から形成される核、(b)前述の核をコーティングし、水溶性ポリマー及び非塩基性賦形剤からなる不活性コーティング、(c)腸溶性コーティングからなる外部層を含有し、酸に不安定なベンズイミダゾール化合物の経口投与に適した製剤について記載されている。

【0009】ベンズイミダゾール化合物の他の製剤については、下記のPCT特許出願に記載されている：

—WO 96/01623には、オメプラゾール又はその塩基性塩を含有し、それぞれ腸溶性コーティングで覆われる層の形態で配置され、有効化合物を含有するユニットからなる多数のユニットで構成される投薬の形態について記載されている。腸溶性で覆われる層の形態で配置されるこのユニットは、錠剤用賦形剤と混合され、続いて一緒に圧縮される；及び

—WO 96/01624には、 $H^+K^+-ATP$ アーゼ[プロトンポンプ]の抑制因子であり、オメプラゾール、ランソプラゾール又はパントプラゾールのような酸性媒質中にて不安定な有効成分を用い、PCT出願 WO 96/01623に記載されるのと同様の多数のユニットから構成される投薬形態について記載されている。

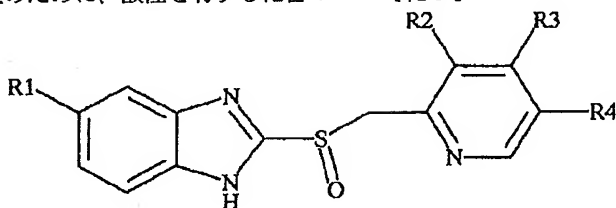
【0010】酸に不安定なベンズイミダゾール化合物の経口投与用の幾つかの製剤に関する問題の1つは、有効成分の血漿での半減期に関する。一般に、腸溶性コーティングを有するオペラゾールベレットを含有する固いゼラチンカプセルで投与されるオペラゾールの血漿濃度は、投与後2時間で最大を示し、その後徐々に小さくなっていく。このことにより、血中及び組織中の有効成分濃度は大きく変動し、続いて適切な有効濃度を保つために頻繁な薬剤投与が必要となる。

【0011】公知のように、一定の有効成分が有効に作用することができるように、「有効濃度」として知られる範囲内の血中濃度に到達することが必要である。より高いレベルの有効成分の血中濃度は、有効濃度が二次作用の発生数を増加させる傾向にあり、一方有効濃度レベル未満の濃度は、弱い又は無効な応答をするであろう。有効濃度範囲内の有効成分の血中レベルを得る目的で、その生体内変化及びその生体からの排泄を考慮して調節される有効成分の放出及び吸着の可能な修飾された放出特性を有する種々の固形製剤が開発されてきており、従って二次作用を低減させることができ、有効成分の作用を持続させる。

【0012】修飾された放出特性を有する固形製剤が多数の利点を有するにもかかわらず、そのような製剤は、オメプラゾール又は他の酸に不安定なベンズイミダゾール化合物の投与に関してはそれほど多くは記載されていない。

【0013】PCT特許出願 WO 98/52547には、例えばオメプラゾールのようなプロトンポンプの抑制因子である有効成分の経口投与に適し、長期間、胃の環境において有効成分の制御された放出特性のための組成物を含有し、小球の内部核中に有効成分を含有する小球、非水溶性ポリマーからなる有効成分の放出速度を制御する層、及びカチオン性ポリマーの形態にある生体癒着剤を有する外部層からなる製剤について記載されている。一般に、これら製剤は、長期間にわたって胃の環境中において有効成分を放出することで作用し、粘膜へのその付着が達成される。

【0014】従って、酸に不安定なベンズイミダゾール化合物の効果的な投与を可能にさせる媒質の貯蔵を増加させた修飾された放出特性を有する新規経口用固形製剤を開発することに意義があるであろう。しかしながら、このタイプの有効成分特性のために、酸性を有する化合物



(I)

【0018】ここで、R<sup>1</sup>は水素、メトキシ、又はジフルオロメトキシであり、R<sup>2</sup>はメチル、又はメトキシであり、R<sup>3</sup>はメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、又は3-メトキシプロポキシであり、R<sup>4</sup>は水素、又はメチルである。

【0019】有効成分として酸に不安定なベンズイミダゾール化合物を含む修飾された放出特性を有し、胃に耐性である本発明で提供される有効ペレットであり、以下に示す本発明のペレットは下記を含む：

- (a) 不活性核；
- (b) 該不活性核(a)を覆って位置し、酸に不安定なベンズイミダゾール化合物、不活性な非塩基性水溶性ポリマー、及び1以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤によって構成される有効層；
- (c) 該不活性核を覆う該有効層(b)を覆って位置し、下記を含有する1以上の中間層と；
- (i) 不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び1以上の薬学的に不活性な賦形剤からなる不活性な非塩基性コーティング；及び(ii) 不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び不活性な非塩基性非水溶性ポリマーを含む修飾された放出機構；

\* 物は有効成分の分解をもたらす可能性があるので使用できない。

【0015】

【発明の詳細な記述】本発明は、修飾された放出特性を有し、有効成分として酸に不安定なベンズイミダゾール化合物を含有する経口投与に適した固形製剤であり、有効成分、少なくとも持続性放出機構を含有する1以上の中間層、外部腸溶性コーティングを含有する多数のペレットを含む以下に示す本発明の製剤を提供する。

【0016】本記述で用いる「酸に不安定なベンズイミダゾール化合物」の用語は、半減期が(i) pH 4未満の水溶液中で10分未満であり、及び/又は(ii) pH 7の水溶液中で10分～65時間である治療学的興味を有するベンズイミダゾール化合物(例えば、オメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール並びにPCT特許出願 WO 97/12581に参照される化合物)を包含する。

【0017】特定の態様において、該酸に不安定な化合物は、構造式(I)を有する2[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール化合物であり、

【化3】

(d) 該中間層(c)を覆って位置する腸溶性コーティングから構成される外部層。

【0020】特定の態様において、本発明のペレットの該中間層(c)は、別々に下記を含む：

(i) 該不活性な非塩基性コーティングを構成する1以上の層；及び(ii) 該修飾された放出機構を含む1以上の層。

【0021】この特定の態様において、該不活性コーティング層及び修飾された放出特性を有する層は互いに別々であり、独立した層を構成する。同様に、これらの層が現れる状態に応じて、不活性コーティング層の数及び修飾された放出特性層の数は様々である。それらは交互に現れてもよい。単純な関係において、この特定の態様に含まれる本発明のペレットは、1つの不活性コーティング層及び1つの修飾された放出特性を有する層を含有する。本発明のこの特定の態様の典型例は、修飾された放出特性を有し、有効化合物として酸に不安定なベンズイミダゾール化合物を含有する胃に耐性な幾つかのペレットから構成され、それは下記を具備する：

- (a) 不活性核；
- (b) 該不活性核(a)を覆って位置し、酸に不安定な

ベンズイミダゾール化合物、不活性な非塩基性水溶性ポリマー、及び1以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤からなる有効層；

(c1) 該不活性核を覆う該有効層(b)を覆って位置し、不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び1以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤から形成される不活性な非塩基性コーティングを構成する中間層；

(c2) 該不活性中間層(c1)を覆って位置し、不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び不活性な非塩基性非水溶性ポリマーを含む修飾された放出特性を有する中間層；及び(d) 該放出特性を有する中間層(c2)を覆って位置し、腸溶性コーティングからなる外部層。

【0022】別の特定の態様において、本発明のベレットの該中間層(c)は、下記を混合して含有する：

(i) 該不活性な非塩基性コーティング；及び(ii) 該修飾された放出機構。

【0023】この特定の態様において、該不活性コーティング及び修飾された放出特性を有する層は、それらを混合して、様々な厚さの1つの層を構成する。本発明のこの特定の態様の典型例は、修飾された放出特性を有し、有効化合物として、酸に不安定なベンズイミダゾール化合物を含有する胃に耐性な幾つかのベレットから構成され、それは下記を含有する：

(a) 不活性核；

(b) 該不活性核(a)を覆って位置し、酸に不安定なベンズイミダゾール化合物、不活性な非塩基性水溶性ポリマー、及び1以上の薬学的に許容可能な賦形剤からなる有効層；

(c) 該不活性核を覆う該有効層(b)を覆って位置し、(i) 不活性な非塩基性水溶性コーティング及び1以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤、及び(ii) 不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び不活性な非塩基性非水溶性ポリマーを含む修飾された放出機構を含有する中間層；及び(d) 該中間層(c)を覆って位置する腸溶性コーティングからなる外部層。

【0024】本発明の範囲内で考察される別の特定の態様は、「混合」ベレット、即ち該中間層(c)が、

(1) 1以上の不活性コーティング層及び1以上の修飾された放出特性を有する層と(2) 該不活性コーティング及び該修飾された放出機構からなる混合物とにより形成される混合物からなる本発明のベレットである。

【0025】不活性核(a)は、有効成分に関して薬学的に不活性な物質であり、即ちそれは、それが分解するような方法で用いられる条件において有効成分と反応せず、それは例えばショ糖、デンプン及びその混合物のような糖で構成されてもよい。特定の態様において、該不活性核は、ショ糖及びコーンスターチの混合物から構成され、平均サイズ0.3～1.4mmであり、USP (米国薬局方)の要件[糖の球体に関するモノグラフ、UPS (米国薬局方) NF 18]に従う。特定の態

様において、該不活性核(a)は、ベレットの総重量に対して20重量%～70重量%の量で本発明のベレット中に存在する。

【0026】有効層(b)は、(i) 酸に不安定なベンズイミダゾール化合物、好ましくは構造式(I)を有する化合物、より好ましくはオメブラゾール、(ii) ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)又はヒドロキシプロピルセルロース(HPC)のような不活性な非塩基性水溶性ポリマー、及び(iii) 希釈剤(例えばタルク)のような1以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含有する。本明細書で用いる「不活性」の用語は、ポリマー又は賦形剤に適用され、用いられる条件において該化合物が反応しないという事実を指す。特定の態様において、該有効層(b)は、ベレットの総重量に対して10重量%～50重量%の量で本発明のベレット中に存在する。

【0027】上述のように、該中間層(c)は、互いに別々に1以上の中間層を形成している1以上の不活性コーティング層及び1以上の修飾された放出特性を有する層(即ち、修飾された放出機構を含むもの)若しくはそれらを混合して1つの中間層を形成している層、又はその両方を組み合わせた混合系を含有する。特定の態様において、該中間層(c)は、総重量に対して5重量%～30重量%の量で存在する。

【0028】該不活性コーティング層は、(i) HPMC又はHPCのような不活性な非塩基性水溶性ポリマー、及び(ii) 希釈剤(例えば、タルク)及び顔料(例えば、二酸化チタン)のような以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤を含有する。

【0029】該修飾された放出特性を有する層は、HPMCのような不活性な非塩基性水溶性ポリマーとともに、エチルセルロース(EC)若しくはメタクリル酸アンモニウムの共重合体[Eudragit (登録商標) RS及びRL30D]のような不活性な非塩基性非水溶性ポリマー又は有効成分の放出を修飾するのに適した何れか他の賦形剤を含有する修飾された放出機構を含む。この/これらの層は、有効成分の遅延特性及び修飾された放出特性を提供する。この/これらの層に存在する不溶性ポリマー：可溶性ポリマー比は非常に広範囲で変化させることができる。可溶性ポリマーに対して不溶性ポリマーの量を変化させると、より大きい、又はより小さい遅延効果が得られる[一般に可溶性ポリマー量に対して不溶性ポリマー量を増加させると、有効成分のより遅い放出が見られる]。特定の態様において、該修飾された放出機構は、典型的にはベレット重量に対して10重量%の量で、本発明のベレット中に存在する。

【0030】該中間層(c)を覆って位置する外部層(d)は、腸溶性コーティングを構成し、(i) メタクリルレート共重合体(例えば、メタクリル酸及びメタクリル酸エステルで形成される共重合体)のような胃に耐

性であるポリマー、(ii)例えば、クエン酸トリエチルのような可塑剤又は類似の可塑剤、及び(iii)例えば、タルクのような1以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤から構成される。特定の態様において、腸溶性コーティングを構成する該外部層(d)は、ベレットの総重量に対して10重量%~15重量%の量で、本発明のベレット中に存在する。

【0031】本発明のベレットは、従来の技法で得ることができる。薬学的用途のベレットを得る種々の方法の説明は、薬学的ベレット化技術の書物(Pharmaceutical Pelletization Technology) (マーセルデッカー社(Marcel Dekker, Inc.), Isaac Ghebre-Sellassie編集, 1989年)に見られる。特定の態様において、本発明のベレットは、種々の層の組成物の水溶液または懸濁液を用いる従来の液体層コーティング(fluid bed coating)技法によってそのような層を塗布することで得られる。簡潔に言うと、液体層装置中において、酸に不安定なベンズイミダゾール化合物、HPMC又はHPCのような不活性な非塩基性水溶性ポリマー、及びタルクのような1以上の不活性な薬学的に許容可能な賦形剤を含む第一の層で不活性核を覆う。続いて、(i) HPMC又はHPCのような不活性な非塩基性水溶性ポリマー、及び例えばタルク及び顔料(例えば、二酸化チタン)のような1以上の薬学的に許容可能な賦形剤から形成される不活性な非塩基性コーティング; 及び(ii) HPMCのような不活性な非塩基性水溶性ポリマー及びEC若しくはメタクリル酸アンモニウム共重合体のような不活性な非塩基性非水溶性ポリマー又は有効成分の放出特性を修飾するのに適した何れか他の賦形剤を含有する修飾された放出機構を含む1以上の中間層で該有効層を覆う。この中間層は、互いに離れている様々な数の不活性コーティング層及び様々な数の修飾された放出特性を有する層から形成され、又別にそれは、不活性コーティング及び修飾された放出特性を有する層の混合物からなる1つの層、又は他にそれは両方のタイプの混合物によって形成することができる。最後に、胃液に耐性であるポリマー又は共重合体(メタクリル酸及びメタクリル酸エステルで構成されるような)、クエン酸トリエチルのような可塑剤、及びタルクのような1以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤から構成される腸溶性コーティング層を塗布する。

【0032】本発明のベレットは、経口投与に適した固形製剤(例えば、固いゼラチンカプセルの形態にあるか、又は錠剤として処方されてもよい)のような適切な製剤で投与可能である。本製剤は、異なる修飾された放出特性を有するベレット、即ち、異なる重量比(不溶性ポリマー:可溶性ポリマー)の修飾された放出機構を有するベレットを含有し、例えば(i) 速い放出特性を有するベレット及び(ii) 遅い放出特性を有するベレットの混合物を、(i):(ii)の重量比10:90~9

0:10で含有してもよい。遅い放出特性を有するベレットは、速い放出特性を有するベレットの場合よりも修飾された放出機構において、より大きい不溶性ポリマー:可溶性ポリマー比を有する。本記述で用いる「遅い放出特性を有するベレット」の用語は、pH6.8の水性媒質中にて、30分後に[即ち「薬剤放出(Drug Release)」、特に徐放(Delayed-Release)(腸溶性物質(Enteric coated Articles))に関するUSP(米国薬局方)のモノグラフ724に従って、酸性媒質(HC1)中での2時間を含める場合は、150分]、有効成分の最大50%を放出するベレットを指す。そのような条件において、放出される有効成分の量が50%を超えるのであれば、該ベレットは本明細書において、「速い放出特性を有するベレット」とみなされる。例8は、本発明に従った遅い放出特性及び速い放出特性を有するベレットの幾つかの説明資料を示す。

【0033】従って、本発明は、修飾された放出特性を有し、有効成分として酸に不安定なベンズイミダゾール化合物を含み、経口投与に適し、同じ又は異なる放出特性を有する本発明の多数のベレットを、治療学的に有効な量で含有する固形製剤を提供する。的確な投与形態に応じて、従来の方法により本発明の製剤を得ることができる。製剤を得る種々の方法の説明は、製剤に関する専門書(Tratado de Farmacia Galenica(Treatise on Pharmaceutical Formulation)(C.Fauli i Trillo, Luzan S.S.A. de Ediciones, 1993)に記述されている。

【0034】有効成分は、現存の商用製剤に用いられるものと同じ用量で、同じプロトコルに従って投与することができる。一般に、該有効成分の用量は、およそ1mg/kg/日~100mg/kg/日であり、患者の個々の必要性及び専門医の診断基準に応じて調節される。本発明の製剤は、酸性媒質中における溶解に耐性があり、胃液を通過する際に安定であり、小腸近傍の状態に相当する塩基性及び中性の水性媒質中における有効成分の放出の制御が可能である。また本発明は、異常な胃酸分泌に関連する疾患の予防及び治療方法を提供し、それは冒された患者に対する本発明の製剤の治療学的に有効な量の投与を含む。

【0035】以下の実施例は、本発明を説明する。「薬剤放出」、特に徐放性(腸溶性物質)に関するUSP(米国薬局方)のモノグラフ724に記載されるプロトコルに従って、有効成分の放出試験を実施した。

【0036】

【実施例】<例1>精製水(脱イオン水)642.86g中にて、有効成分[オメプラゾール又はランソプラゾール]80.40g、HPMC64.33g及びタルク20.12gを分散させて、有効成分の懸濁液を調製する。

【0037】1.0~1.2mmの不活性な球形均一のシロ糖核563.03gを液体層装置に導入し、それを

覆う形で、先に調製した懸濁液を微粒子化する。微粒子化した後、第二の層を塗布する前に、得られた球体（有効層で覆われる不活性核）を乾燥させる。

【0038】精製水402.86g中にて、HPMC60.54g、タルク8.04g及び二酸化チタン8.03gを分散させ、先に調製した球体を覆う形で、得られた懸濁水溶液を微粒子化する。微粒子化した後、次の層を塗布する前に、このようにして得られた球体を乾燥させる。精製水631.43g中にて、HPMC36.20g及びエチルセルロース（EC）の分散水溶液44.25g（HPMC：EC比=45：55）を分散させ、先に得られた球体を覆う形で、得られた懸濁水溶液を微粒子化する。微粒子化した後、次の層を塗布する前に、このようにして得られた球体を乾燥させる。

【0039】精製水285.71g中にて、USP（米国薬局方）／Ph. Eur（欧州薬局方）基準のメタクリル酸共重合体（C型分散水溶液）88.50g、クエン酸トリエチル13.28g及びタルク13.28gを分散させ、先に調製した球体を覆う形で、得られた懸濁水溶液を微粒子化する。微粒子化し、この腸溶性コーティング層を塗布した後、得られた球体（ベレット）を乾燥させる。得られたベレットは徐放性を有する。

【0040】＜例2＞修飾された放出特性を有する中間層の成分を含有する懸濁液が、HPMC24.14g及びEC分散水溶液56.31g（HPMC：EC=30：70）を含有すること以外は、例1に記載の方法を繰り返した。得られたベレットは、非常に遅い徐放性を有する。

【0041】＜例3＞精製水（脱イオン水）629.10g中にて、有効成分[オメブラゾール又はランソプラゾール]81.79g、HPMC62.91g及びタルク19.66gを分散させて、有効成分の懸濁液を調製した。1.0～1.2mmの不活性な球形均一のショ糖核547.34gを液体層装置に導入し、それを覆う形で、先に調製した懸濁液を微粒子化する。微粒子化した後、第二の層を塗布する前に、得られた球体（有効層で覆われる不活性核）を乾燥させる。

【0042】精製水393.20g中にて、HPMC58.98g、タルク7.86g及び二酸化チタン7.86gを分散させ、先に調製した球体を覆う形で、得られた懸濁水溶液を微粒子化する。微粒子化した後、次の層を塗布する前に、このようにして得られた球体を乾燥させる。精製水786.40g中にて、HPMC39.32g及びエチルセルロース（EC）の分散水溶液39.32g（HPMC：EC比=50：50）を分散させ、先に得られた球体を覆う形で、得られた懸濁水溶液を微粒子化する。微粒子化した後、次の層を塗布する前に、このようにして得られた球体を乾燥させる。

【0043】精製水332.20g中にて、USP（米国薬局方）／Ph. Eur（欧州薬局方）基準のメタク

リル酸の共重合体（C型分散水溶液）[Eudragit（登録商標）L30D]103.81g、クエン酸トリエチル[Eudraflex（登録商標）]15.57g及びタルク15.59gを分散させ、先に得られた球体を覆う形で、得られた懸濁水溶液を微粒子化する。微粒子化し、この腸溶性コーティング層を塗布した後、得られた球体（ベレット）を乾燥させる。

【0044】＜例4＞修飾された放出特性を有する中間層の成分を含有する懸濁液が、HPMC31.46g及びEC分散水溶液47.18g（HPMC：EC比=40：60）を含有すること以外は、例3に記載される方法を繰り返した。得られたベレットは、徐放性を有する。

【0045】＜例5＞修飾された放出特性を有する中間層の成分を含有する懸濁液が、HPMC23.59g及びEC分散水溶液55.05g（HPMC：EC比=30：70）を含有すること以外は、例3に記載される方法を繰り返した。得られたベレットは、非常に遅い徐放性を有する。

【0046】＜例6＞精製水（脱イオン水）3.214.3g中にて、有効成分[オメブラゾール又はランソプラゾール]402g、HPMC321.65g及びタルク100.6gを分散させて、有効成分の懸濁液を調製する。1.0～1.2mmの不活性な球形均一のショ糖核2,815.15gを液体層装置に導入し、それを覆う形で、先に調製した懸濁液を微粒子化する。微粒子化した後、第二の層を塗布する前に、得られた球体（有効層で覆われる不活性核）を乾燥させる。

【0047】精製水2,014.3g中にて、HPMC302.7g、タルク40.2g及び二酸化チタン40.15gを分散させ、先に調製した球体を覆う形で、得られた懸濁水溶液を微粒子化する。微粒子化した後、次の層を塗布する前に、このようにして得られた球体を乾燥させる。精製水3,157.15g中にて、HPMC162.91g及びエチルセルロース（EC）の分散水溶液957.36g（HPMC：EC比=15：85）を分散させ、先に得られた球体を覆う形で、得られた懸濁水溶液を微粒子化する。微粒子化した後、次の層を塗布する前に、このようにして得られた球体を乾燥させる。

【0048】精製水1,428.55g中にて、USP（米国薬局方）／Ph. Eur（欧州薬局方）基準のメタクリル酸の共重合体（C型分散水溶液）[Eudragit（登録商標）L30D]1,475g、クエン酸トリエチル[Eudraflex（登録商標）]66.4g及びタルク66.4gを分散させ、先に得られた球体を覆う形で、得られた懸濁水溶液を微粒子化する。微粒子化し、この腸溶性コーティング層を塗布した後、得られた球体（ベレット）を乾燥させる。得られたベレットは核及び4層（有効層、不活性コーティング層、修飾された放出特性を有

する層及び腸溶性層)を有し、非常に遅い徐放性を有する。

【0049】<例7>精製水(脱イオン水)3,214.3g中にて、有効成分[オメブラゾール又はランソプラゾール]402g、HPMC321.65g及びタルク100.6gを分散させて、有効成分の懸濁液を調製する。1.0~1.2mmの不活性な球形均一のショ糖核2,815.15gを液体層装置に導入し、それを覆う形で、先に調製した懸濁液を微粒子化する。微粒子化した後、第二の層を塗布する前に、得られた球体(有効層で覆われる不活性核)を乾燥させる。

【0050】精製水5,171.45g中にて、HPMC465.61g、タルク40.2g及び二酸化チタン40.15g及びEC分散水溶液957.36g[HPMC:EC=33:67]を分散させ、先に調製した球体を覆う形で、得られた懸濁水溶液を微粒子化する。微粒子化した後、次の層を塗布する前に、このようにして得られた球体を乾燥させる。精製水1,428.55g中にて、USP(米国薬局方)/Ph.Eur(欧州薬局方)基準のメタクリル酸の共重合体(C型分散水溶液)[Eudragit(登録商標)L30D]1,475g、クエン酸トリエチル[Eudraflex(登録商標)]66.4g及びタルク66.4gを分散させ、先に得られた球体を覆う形で、得られた懸濁水溶液を微粒子化する。微粒子化し、この腸溶性コーティング層を塗布した後、得られた球体(ベレット)を乾燥させる。得られたベレットは、核及び3層(有効層、中間層(不活性コーティング及び修飾された放出機構から形成される)及び腸溶性層)を有し、非常に遅い徐放性を有する。

【0051】<例8> 有効剤の放出特性: 前述の例に記載される方法論に従って、HPMC:EC比を変更させる目的でHPMC及びECの相対量のみを変化させ、\*

\*異なる修飾された放出機構を有する異なるバッチのオメブラゾールのベレットを調製した。

【0052】有効成分の放出特性分析で用いられるプロトコルは、「薬剤放出」、特に「徐放性」(腸溶性物質)に関するUSP(米国薬局方)のモノグラフ724に記載されている。種々のベレットをHCL媒質中で先に2時間保った後に、水性媒質中にて、様々な時間で放出されるオメブラゾールのパーセントを測定した(pH6.8)。その結果を表1に示す。

【0053】

【表1】

表1  
異なる放出特性を有するベレット剤の  
オメブラゾールの放出のパーセント

時間(分)	速い放出特性を有するベレット剤 [HPMC:EC] =45:55	遅い放出特性を有するベレット剤 [HPMC:EC] =30:70
0	0	0
120	0.4	0.8
125	2.6	2
130	34.6	2.8
135	70.8	5.3
140	90.5	11.1
150	92.2	25.9
165	98.3	47.2
185	100	58.2
210	100	73
240	100	80.8

【0054】この試験により、修飾された放出機構中に存在するHPMC量に対してEC量をどの程度増加させれば、有効成分のより遅い放出特性を有するベレットが得られるか明らかとなった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テマコード(参考)

A 6 1 K 31/4439

47/32

47/38

A 6 1 P 1/04

A 6 1 K 31/4439

47/32

47/38

A 6 1 P 1/04

(72)発明者 ベドロ・ジュアン・サラナス・イバッラ  
スペイン国、08014 パルセロナ、エスク・ビー、ナンバー 10 1エイ、トラベッセーラ・デ・エ・コルツ 262-266

(72)発明者 ビンセント・マンキネリ  
アメリカ合衆国、ウエスト・バージニア州  
26508、モーガンタウン、ステーブルチエイス 1143

【外国語明細書】

1

Title of the Invention  
**SOLID ORAL PHARMACEUTICAL FORMULATION OF MODIFIED  
RELEASE THAT CONTAINS AN ACID LABILE BENZIMIDAZOLE  
COMPOUND**

Detailed description of the Invention

5 **FIELD OF THE INVENTION**

The invention relates to new pharmaceutical formulations that contain an acid labile benzimidazole compound, suitable for oral administration, constituted of a number of pellets that comprise the active ingredient, one or more intermediate layers that comprise, at least, a system of modified release, and an external enteric coating.

10 The invention also refers to the procedure for the production of said pellets and pharmaceutical formulations and to the use thereof in Medicine.

**BACKGROUND OF THE INVENTION**

The compound, 5-methoxy-2[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulphonyl]-1H-benzimidazole, is a benzimidazole compound suitable for inhibiting the gastric secretion in mammals. In particular, it is suitable for the prevention and treatment of disorders related with the secretion of gastric acid, for example, gastric ulcer, duodenal ulcer, reflux esophagitis, Zollinger-Ellison syndrome, etc. Other benzimidazole compounds with anti-ulcer activity are pantoprazole, lansoprazole and rabeprazole.

20 Omeprazole, just as is the case with other benzimidazole compounds that have therapeutic interest, is an acid labile compound. This causes numerous problems when it comes to developing a pharmaceutical formulation for oral administration due to that fact that when said compound comes into contact with the stomach content, which is a strongly acidic environment, rupture occurs. This lability may be responsible for the variability of the intra- and inter-individual therapeutic response of omeprazole.

To avoid contact between acid labile compounds and gastric juice after oral administration of said compounds, solid pharmaceutical formulations have been developed that comprise a nucleus that contains the acid labile compound and an external layer that constitutes a gastro-resistant coating that may be separated by one or more intermediate layers. In some cases, conventional enteric coatings of acidic nature cannot be used because the active compound would decompose on contact, either direct or indirect, with this coating. This would be evidenced by a colour change and by a reduction in the amount of active compound after a time.

35 There are several ways of solving the problem related to the stability of the

active compound. One of those consists in creating an alkaline environment around the acid labile benzimidazole compound, which is achieved using alkaline salts of the benzimidazole compound and/or incorporating a compound of alkaline reaction in the pharmaceutical gastro-resistant preparation [see, for example, European patent application EP 0 244 380 and the North American patent US 4.786.505]. Another way of solving the problem of stability of the active compound is based on the creation of a physical barrier that manages a complete separation between the active compound and the enteric layer, thus avoiding any degradation of the active compound, and comprises the use of acceptable pharmaceutical excipients except those that give an alkaline reaction [see, for example, European patent EP 0 773 025].

The European patent application EP 0 244 380 describes pharmaceutical formulations suitable for oral administration of acid labile substances that comprise (a) a nucleus that contains the active substance along with a compound of alkaline reaction, (b) one or several inert intermediate layers that contain the excipients for the tablets that are soluble in water and which disintegrate quickly in water, a polymer forming a film soluble in water optionally along with compounds of alkaline reaction that act as regulators of pH between the nucleus and the external layer, and (c) an external layer consisting of an enteric coating.

The North American patent US 4.786.505 describes pharmaceutical formulations suitable for oral administration of omeprazole that comprise (a) a nucleus that comprises omeprazole and a compound of alkaline reaction, an alkaline salt of omeprazole and a compound of alkaline reaction, or only an alkaline salt of omeprazole, (b) one or several inert intermediate layers soluble in water or that disintegrate quickly in water, and (c) an external layer consisting of an enteric coating.

The North American patent US 5.626.875 describes pharmaceutical formulations suitable for the oral administration of acid labile benzimidazole compounds that comprise (a) a nucleus formed of inert granules, the active compound, an inert polymer soluble in water and excipients that do not exhibit alkaline reactions, (b) an inert coating coating the aforementioned nucleus, formed from a polymer soluble in water and non-alkaline excipients, and (c) an external layer consisting of an enteric coating.

Other pharmaceutical formulations of benzimidazole compounds are described in the PCT patent applications:

- WO 96/01623, which describes a form of dosing comprised of multiple units that contain omeprazole or an alkaline salt thereof, and that is composed of units

deployed in the form of layers, individually covered with an enteric coating, that contain the active compound. These units deployed in the form of enterically covered layers are mixed with excipients for tablets that are then compressed together; and  
- WO 96/01624, that describes a form dosing comprised of multiple units similar to  
3 that described in the application PCT WO 96/01623 that contains, by way of the active ingredient, an inhibitor of  $H^+K^+-ATPase$  [proton pump], labile in acid medium, for example, omeprazole, lansoprazole or pantoprazole.

One problem associated with some pharmaceutical formulations for oral  
10 administration of acid labile benzimidazole compounds, is related to the plasmatic half life of the active ingredient. In general, the plasma concentration of omeprazole administered by means of hard gelatine capsules that contain omeprazole pellets with enteric coating, shows a maximum 2 hours after administration, with a gradual tailing off at later times. This leads to large fluctuations in the concentration of the active  
15 ingredient in blood and tissues that in turn leads to the need to carry out frequent administrations of the medicament to maintain a suitable effective concentration.

As is known, in order that a certain active ingredient can act in an effective manner it is necessary to reach a concentration in blood lying within the range known as the "effective concentration". The concentration in blood of the active ingredient at  
20 levels greater than the effective concentration tends to increase the incidence of secondary effects, while concentrations below the effective concentration level would give rise to a weak or null pharmacological response. With a view to obtaining a level in blood of the active ingredient lying within the effective concentration range different solid pharmaceutical formulations have been developed with modified release that  
25 allow the release and adsorption of the active ingredient to be adjusted with respect to biotransformation thereof and elimination thereof from the organism, thus allowing the secondary effects to be reduced and prolonging the action of the active ingredient.

Despite the numerous advantages that solid pharmaceutical formulations of modified release enjoy not many such pharmaceutical formulations have been described  
30 for the administration of omeprazole or other acid labile benzimidazole compounds.

The patent application PCT WO 98/52547 describes a pharmaceutical formulation of an active ingredient, for example an inhibitor of the proton pump such as omeprazole, suitable for oral administration thereof, that comprises a composition for the controlled release of an active ingredient in the gastric environment during a  
35 prolonged period of time consisting of microspheres that comprise an active ingredient

in the interior nucleus of the microsphere, a layer controlling the rate of release of the active ingredient consisting of a polymer insoluble in water, and an external layer of a bioadhesive agent in the form of a cationic polymer. In general, these formulations act by releasing the active ingredient in the gastric environment during a prolonged period of time and adhesion thereof to the mucus membranes is achieved.

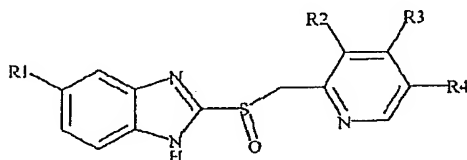
It would therefore be worthwhile to develop new solid oral pharmaceutical formulations of modified release that increase the arsenal of media that allow effective administration of acid labile benzimidazole compounds. However, due to the characteristics of this type of active ingredients, compounds of an acid nature cannot be used as they might lead to the decomposition of the active ingredient.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The invention provides a solid pharmaceutical formulation of modified release that contains an acid labile benzimidazole compound as an active ingredient, suitable for oral administration, hereinafter the pharmaceutical formulation of the invention, that comprises a number of pellets that contain the active ingredient, one or more intermediate layers that comprise, at least, a system of sustained release, and an external enteric coating.

In the sense used in this description, the term "acid labile benzimidazole compound" includes the benzimidazole compounds of therapeutic interest whose half life (i) is less than 10 minutes in an aqueous solution that has a pH less than 4, and/or (ii) lies between 10 minutes and 65 hours in an aqueous solution that has a pH of 7, for example, omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, as well as the compounds to which reference was made in the patent application PCT WO 97/12581.

In a particular embodiment, said acid labile benzimidazole compound is a 2[(2-pyridyl)methylsulphonyl]benzimidazole compound of formula (I)



(I)

where

R<sup>1</sup> is hydrogen, methoxy or difluoromethoxy,

R<sup>2</sup> is methyl or methoxy,

R<sup>3</sup> is methoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy or 3-methoxypropoxy, and

5 R<sup>4</sup> is hydrogen or methyl.

The active pellets, of modified release and gastro-resistant, that contain an acid labile benzimidazole compound as active ingredient, provided by this invention, hereinafter the pellets of the invention, comprise:

10

(a) an inert nucleus;

15

(b) an active layer, deposited over said inert nucleus (a), formed by an acid labile benzimidazole compound, an inert polymer, non-alkaline, soluble in water, and one or more pharmaceutically acceptable inert excipients;

20

(c) one or more intermediate layers that comprise

(i) a non-alkaline inert coating, formed of an inert polymer, non-alkaline, soluble in water and one or more pharmaceutically inert excipients; and

(ii) a system of modified release that comprises an inert polymer, non-alkaline, soluble in water and an inert polymer, non-alkaline, insoluble in water;

25

said intermediate layer or layers being deployed over said active layer (b) that covers the inert nucleus; and

30

(d) an external layer deployed over said intermediate layer or layers (c) that consists of an enteric coating.

In a particular embodiment, the intermediate layer or layers (c) of the pellets of the invention, contain, separately:

35

(i) one or more layers that constitute said non-alkaline inert coating;

and

- (ii) one or more layers that contain said system of modified release.

5 In this particular embodiment said inert coating layers and modified release layers are separated from each other and constitute independent layers. Similarly, the number of layers of inert coating and the number of layers of modified release is variable, as is the order in which these layers appear. They may appear in alternating fashion. In a simple realisation, the pellets of the invention included within this particular embodiment comprise a single inert coating layer and a single layer of modified release. A representative example of this particular embodiment of the invention is constituted of some gastro-resistant pellets of modified release, that contain an acid labile benzimidazole compound as active compound, that comprises:

- 15 (a) an inert nucleus

- (b) an active layer, deposited over said inert nucleus (a), formed by an acid labile benzimidazole compound, an inert polymer, non-alkalki, soluble in water, and one or more pharmaceutically acceptable inert excipients.

20

- (c1) an intermediate layer that constitutes a non-alkaline inert coating deployed over said active layer (b) that covers the inert nucleus, formed from an inert polymer, non-alkaline, soluble in water and one or more pharmaceutically acceptable inert excipients;

25

- (c2) an intermediate layer of modified release, deposited over said inert intermediate layer (c1) that comprises an inert polymer, non-alkaline, soluble in water and an inert polymer, non-alkaline, insoluble in water; and

30

- (d) an external layer deployed over said intermediate layer of modified release (c2) that consists of an enteric coating.

In another particular embodiment, the intermediate layer or layers (c) of the pellets of the invention, contain, mixed among themselves:

35

- (i) said non-alkaline inert coating; and
- (ii) said system of modified release.

5 In this particular embodiment said layers of inert coating and modified release are mixed among themselves and constitute a single layer of variable thickness. A representative example of this particular embodiment of the invention is constituted of some gastro-resistant pellets of modified release, that contain an acid labile benzimidazole compound as active compound, that comprises:

10

(a) an inert nucleus;

15

(b) an active layer, deposited over said inert nucleus (a), formed by an acid labile benzimidazole compound, an inert polymer, non-alkali, soluble in water, and one or more pharmaceutically acceptable inert excipients.

20

(c) An intermediate layer that comprises (i) an inert non-alkaline coating, soluble in water and one or more inert pharmaceutically acceptable excipients, and (ii) a system of modified release that comprises an inert non-alkaline polymer, soluble in water and an inert non-alkaline polymer, insoluble in water, this intermediate layer being deployed over said active layer (b) that covers the inert nucleus; and

25

(d) an external layer deployed over said intermediate layer (c) that consists of an enteric coating.

30 Another particular embodiment contemplated within the scope of the present invention comprises a "mixed" pellet, that is to say, a pellet of the invention in which said intermediate layer or layers (c) comprise a mixture formed by (1) one or more layers of inert coating and one or more layers of modified release, and (2) a mixture consisting of said inert coating and said system of modified release.

35 The inert nucleus (a) is a pharmaceutically inert substance in relation to the active ingredient, that is to say, it does not react with the active ingredient in the conditions used in such a way that there is decomposition thereof, and it may be composed of a sugar, for example, saccharose, starch and mixtures thereof. In a

particular embodiment, said inert nuclei are composed of a mixture of saccharose and corn starch, have an average size lying between 0.3 and 1.4 mm and comply with the requirements of the USP (United States Pharmacopea) [Monograph of Sugar Spheres, USP NF 18]. In a particular embodiment, the inert nuclei (a) are present in the pellet of the invention in an amount lying between 20% and 70% by weight with respect to the total pellet weight.

The active layer (b) comprises (i) an acid labile benzimidazole compound, preferably a compound of formula (I), more preferably omeprazole, (ii) an inert polymer, soluble in water and non-alkaline, such as hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) or hydroxypropylcellulose (HPC) and (iii) one or more pharmaceutically acceptable excipients, such as a diluter, for example, talc. In the sense used in this specification the term "inert", applied to a polymer or an excipient, refers to the fact that said compounds do not react in the conditions used. In a particular embodiment, the active layer (b) is present in the pellet of the invention in an amount lying between 10% and 50% by weight with respect to the total pellet weight.

As has been mentioned earlier, the intermediate layer or layers (c) comprise one or more layers of inert coating and one or more layers of modified release (that is to say, those that contain the modified system of liberation), separated from each other forming one or more intermediate layers or else mixed among themselves forming a single intermediate layer or else a mixed system combining both realisations. In a particular embodiment, the intermediate layer or layers (c) is/are present in an amount lying between 5% and 30% by weight with respect to the total pellet weight.

The layer or layers of inert coating comprise (i) an inert polymer, non-alkaline, soluble in water, such as HPMC or HPC and (ii) one or more inert pharmaceutically acceptable excipients, such as a diluter, for example, talc, and a pigment, for example, titanium dioxide.

The layer or layers of modified release comprise(s) a system of modified release that comprises an inert polymer, non-alkaline, insoluble in water, for example ethylcellulose (EC) or a copolymer of ammonium methacrylate [Eudragit® RS and RL30D] or any other excipient suitable to modify active ingredient release, along with an inert polymer, non-alkaline, soluble in water such as HPMC. This/these layer(s) provide the retarding character and the modified release of the active compound. The ratio insoluble polymer:soluble polymer present in this/these layer(s) can vary between very wide limits. Varying the amount of insoluble polymer with respect to the soluble polymer gives a greater or lesser retarding effect [in general, increasing the amount of

insoluble polymer with respect to the amount of soluble polymer leads to a slower release of the active ingredient]. In a particular embodiment, the system of modified release is present in the pellet of the invention, typically, in an amount of 10% with respect to the weight of the pellet.

5 The external layer (d) deployed over said intermediate layer or layers (c) constitutes the enteric coating and is composed of (i) a gastro-resistant polymer, such as a methacrylate copolymer, for example a copolymer formed by methacrylic acid and esters of methacrylic acid, (ii) a plasticizer, for example, triethyl citrate or similar plasticizers, and (iii) one or more pharmaceutically acceptable inert excipients, for  
10 example, talc. In a particular embodiment, the external layer (d) that constitutes the enteric coating is present in the pellet of the invention in an amount lying between 10% and 15% by weight with respect to the total pellet weight.

The pellets of the invention can be obtained by conventional techniques. A review of the different methods for obtaining pellets for pharmaceutical purposes can be  
15 found in the book *Pharmaceutical Pelletization Technology*, edited by Isaac Ghebre-Sellassie, Marcel Dekker, Inc., 1989. In a particular embodiment, the pellets of the invention are obtained applying the different layers by means of conventional fluid bed coating techniques using aqueous solutions or suspensions of the components of such layers. Briefly, in a fluid bed apparatus the inert nuclei are covered with first a layer  
20 that contains the acid labile benzimidazole compound, an inert polymer, non-alkaline, soluble in water, such as HPMC or HPC, and one or more inert pharmaceutically acceptable excipients, for example, talc. Then, said active layer is covered with one or more intermediate layers that contain (i) an inert non-alkaline coating, formed by an inert non-alkaline polymer, soluble in water, such as HPMC or HPC, and one or more  
25 pharmaceutically acceptable excipients, for example, talc and a pigment, such as titanium dioxide; and (ii) a system of modified release that comprises an inert, non-alkaline polymer, soluble in water, such as HPMC, and an inert, non-alkaline polymer, insoluble in water, for example, EC or a copolymer of ammonium methacrylate or any other excipient suitable to modify active ingredient release. This intermediate layer can  
30 be formed of a variable number of layers of inert coating and of a variable number of layers of modified release separated, or else it can be formed by a single layer consisting of a mixture of the layers of inert coating and of modified release, or else by a mixture of both types. Finally, the layer of enteric coating is applied which consists of a polymer or copolymer resistant to gastric juice, such as that constituted by methacrylic  
35 acid and esters of methacrylic acid, a plasticizer, for example, triethyl citrate, and one

or more inert pharmaceutically acceptable excipients, for example, talc.

The pellets of the invention can be administered in an appropriate pharmaceutical formulation, such as a solid pharmaceutical formulation, suitable for oral administration, for example, in the form of hard gelatine capsules or they may be formulated as tablets. The pharmaceutical formulation may contain pellets with different profiles of modified release, that is to say, with systems of modified release that have a differently weighted ratio (insoluble polymer: soluble polymer), for example, they may contain a mixture of (i) pellets with a fast release profile and (ii) pellets with a slow release profile, in a ratio (i):(ii), by weight, lying between 10:90 and 90:10. The pellets with a slow release profile comprise a ratio of insoluble polymer: soluble polymer in the system of modified release greater than in the case for pellets with a fast release profile. In the sense used in this description, the term "pellets with a slow release profile" refers to pellets that release in aqueous medium, pH 6.8, after 30 minutes [that is to say, 150 minutes if the 2 hours in acid medium (HCl) are counted according to Monograph 724 of the USP for "Drug Release", in particular, for Delayed-Release (Enteric coated Articles)] a maximum of 50% of the active ingredient. If the amount of active ingredient released in such conditions is greater than 50% then said pellets are considered, for the purposes of this specification, as "pellets with a fast release profile". Example 8 shows some illustrative data of pellets with slow release profiles and fast release profiles according to the present invention.

Therefore, the invention provides a solid pharmaceutical formulation of modified release that contains an acid labile benzimidazole compound as active ingredient, suitable for oral administration, that comprises a number of the pellets of the invention, with the same or different release profiles, in a therapeutically effective amount.

The pharmaceutical formulation of the invention can be obtained by conventional methods depending on the exact administration form. A review of the different methods for obtaining pharmaceutical formulations is mentioned in the *Tratado de Farmacia Galénica* (Treatise on Pharmaceutical Formulation), C. Fauli i Trillo, Luzán S, S.A. de Ediciones (1993).

The active ingredients can be administered in the same dose and according to the same protocols as those employed for the existing commercial pharmaceutical formulations. In general, the dose of said active ingredient lies between approximately 1 mg/kg/day and 100 mg/kg/day, adjusted to the individual needs of the patients and according to the criterion of the specialist.

The pharmaceutical formulation of the invention is resistant to being dissolved in acid medium, is stable when passing through the gastric juice and allows the controlled release of the active ingredient in an alkaline or neutral aqueous medium, corresponding to the conditions found in the part near to the small intestine.

5 The invention also provides a method for the prevention and treatment of disorders related to the abnormal secretion of gastric acid that comprises the administration to the affected patient of a therapeutically effective amount of the pharmaceutical formulation of the invention.

10 The following examples serve to illustrate the invention. The tests of release of the active ingredient were carried out following the protocol described in Monograph 724 of the USP for "Drug Release", in particular for Delayed-release (Enteric coated Articles)

#### EXAMPLE 1

15 A suspension of the active ingredient is prepared by dispersing 80.40 g of active ingredient [omeprazole or lansoprazole], 64.33 g of HPMC and 20.12 g of talc, in 642.86 g of purified water (deionised).

563.03 g of inert, spherical, uniform saccharose nuclei of between 1.0 and 1.2 mm are introduced into a fluid bed apparatus, over which the previously prepared suspension is pulverised. After pulverising, and before applying the second layer, the spheres obtained (the inert nuclei covered with the active layer) are dried.

20 60.54 g of HMPC, 8.04 g of talc and 8.03 g of titanium dioxide are dispersed in 402.86 g of purified water, and the resulting aqueous suspension pulverised over the previously prepared spheres. After pulverising, and before applying the following layer, the spheres thus obtained are dried.

25 36.20 g of HPMC and 44.25 g of an aqueous dispersion of ethylcellulose (EC) (ratio of HPMC:EC 45:55) are dispersed in 631.43 g of purified water and the resulting aqueous suspension pulverised over the previously obtained spheres. After pulverising, and before applying the following layer, the spheres thus obtained are dried.

30 88.50 g of copolymer of methacrylic acid of USP/Ph.Eur quality (aqueous dispersion type C), 13.28 g of triethyl citrate and 13.28 g of talc are dispersed in 285.71 g of purified water, and the resulting aqueous suspension pulverised over the previously obtained spheres. After pulverising and applying this layer of enteric coating the resulting spheres (pellets) are dried. The pellets obtained have a slow release profile.

**EXAMPLE 2**

The procedure described in Example 1 was repeated with the exception that the suspension that contained the components of the intermediate layer of modified release contained 24.14 g of HPMC and 56.31 g of an aqueous dispersion of EC (ratio of HPMC:EC 30:70). The pellets obtained have a very slow release profile.

**EXAMPLE 3**

A suspension of active ingredient was prepared dispersing 81.79 g of active ingredient [omeprazole or lansoprazole], 62.91 g of HPMC and 19.66 g of talc, in 629.10 g of purified water (deionised).

547.34 g of inert, spherical, uniform saccharose nuclei of between 1.0 and 1.2 mm are introduced into a fluid bed apparatus, over which the previously prepared suspension is pulverised. After pulverising, and before applying the second layer, the spheres obtained (the inert nuclei covered with the active layer) are dried.

58.98 g of HPMC, 7.86 g of talc and 7.86 g of titanium dioxide are dispersed in 393.20 g of purified water, and the resulting aqueous suspension pulverised over the previously prepared spheres. After pulverising, and before applying the following layer, the spheres thus obtained are dried.

39.32 g of HPMC and 39.32 g of an aqueous dispersion of ethylcellulose (EC) (ratio of HPMC:EC 50:50) are dispersed in 786.40 g of purified water and the resulting aqueous suspension pulverised over the previously obtained spheres. After pulverising, and before applying the following layer, the spheres thus obtained are dried.

103.81 g of copolymer of methacrylic acid of USP/Ph.Eur quality (aqueous dispersion type C) [Eudragit® L30D], 15.57 g of triethyl citrate [Eudraflex®] and 15.59 g of talc are dispersed in 332.20 g of purified water, and the resulting aqueous suspension pulverised over the previously obtained spheres. After pulverising and applying this layer of enteric coating the resulting spheres (pellets) are dried.

**EXAMPLE 4**

The procedure described in Example 3 was repeated with the exception that the suspension that contained the components of the intermediate layer of modified release contained 31.46 g of HPMC and 47.18 g of an aqueous dispersion of EC (ratio of HPMC:EC 40:60). The pellets obtained have a slow release profile.

## EXAMPLE 5

The procedure described in Example 3 was repeated with the exception that the suspension that contained the components of the intermediate layer of modified release contained 23.59 g of HPMC and 55.05 g of an aqueous dispersion of EC (ratio of HPMC:EC 30:70). The pellets obtained have a very slow release profile.

## EXAMPLE 6

A suspension of the active ingredient is prepared by dispersing 402 g of active ingredient [omeprazole or lansoprazole], 321.65 g of HPMC and 100.6 g of talc, in 3,214.3 g of purified water (deionised).

2,815.15 g of inert, spherical, uniform saccharose nuclei of between 1.0 and 1.2 mm are introduced into a fluid bed apparatus, over which the previously prepared suspension is pulverised. After pulverising, and before applying the second layer, the spheres obtained (the inert nuclei covered with the active layer) are dried.

302.7 g of HPMC, 40.2 g of talc and 40.15 g of titanium dioxide are dispersed in 2,014.3 g of purified water, and the resulting aqueous suspension pulverised over the previously prepared spheres. After pulverising, and before applying the following layer, the spheres thus obtained are dried.

162.91 g of HPMC and 957.36 g of an aqueous dispersion of ethylcellulose (EC) (ratio of HPMC:EC 15:85) are dispersed in 3,157.15 g of purified water and the resulting aqueous suspension pulverised over the previously obtained spheres. After pulverising, and before applying the following layer, the spheres thus obtained are dried.

1,475 g of copolymer of methacrylic acid of USP/Ph.Eur quality (aqueous dispersion type C) [Eudragit® L30D], 66.4 g of triethyl citrate [Eudraflex®] and 66.4 g of talc are dispersed in 1,428.55 g of purified water, and the resulting aqueous suspension pulverised over the previously obtained spheres. After pulverising and applying this layer of enteric coating the resulting spheres (pellets) are dried. The pellets obtained have the nucleus and 4 layers (active, inert coating, modified release and enteric) and a very slow release profile.

## EXAMPLE 7

A suspension of the active ingredient is prepared by dispersing 402 g of active ingredient [omeprazole or lansoprazole], 321.65 g of HPMC and 100.6 g of talc, in 3,214.3 g of purified water (deionised).

2,815.15 g of inert, spherical, uniform saccharose nuclei of between 1.0 and 1.2 mm were introduced into a fluid bed apparatus, over which the previously prepared suspension was pulverised. After pulverising, and before applying the second layer, the spheres obtained (the inert nuclei covered with the active layer) are dried.

5 465.61 g of HMPC, 40.2 g of talc and 40.15 g of titanium dioxide and 957.36 g of an aqueous dispersion of EC [ratio of HPMC:EC 33:67] are dispersed in 5,171.45 g of purified water, and the resulting aqueous suspension pulverised over the previously prepared spheres. After pulverising, and before applying the following layer, the spheres thus obtained are dried.

10 1,475 g of copolymer of methacrylic acid of USP/Ph.Eur quality (aqueous dispersion type C) [Eudragit® L30D], 66.4 g of triethyl citrate [Eudraflex®] and 66.4 g of talc are dispersed in 1,428.55 g of purified water, and the resulting aqueous suspension pulverised over the previously obtained spheres. After pulverising and applying this layer of enteric coating the resulting spheres (pellets) are dried. The  
15 pellets obtained have the nucleus and 3 layers [active, intermediate (formed by the inert coating and the modified release system) and enteric] and a very slow release profile.

#### EXAMPLE 8

##### Release of the active ingredient

20 Following the methodology described in the preceding Examples different batches of pellets of omeprazole have been prepared with different systems of modified release changing only the relative quantities of HPMC and EC with the aim of modifying the ratio HPMC:EC.

25 The protocol used in the release assay of the active ingredient is described in Monograph 724 of the USP for "Drug Release", in particular for Delayed-Release (Enteric coated Articles). The percentage of omeprazole released at different times in aqueous medium was determined (pH 6.8) after having previously kept the different pellets for 2 hours in HCl medium.

The results obtained are shown in Table 1.

**Table 1**  
**Percentage of release of Omeprazole from pellets with differing release profiles**

Time (minutes)	Pellets with quick release profile [HPMC:EC] = 45:55	Pellets with slow release profile [HPMC:EC] = 30:70
0	0	0
120	0.4	0.8
125	2.6	2
130	34.6	2.8
135	70.8	5.3
140	90.5	11.1
150	92.2	25.9
165	98.3	47.2
185	100	58.2
210	100	73
240	100	80.8

5

This assay demonstrated how increasing the amount of EC with respect to the amount of HPMC present in the modified release system led to pellets with slower release profiles of the active ingredient.

## CLAIMS

1. A pellet comprising an acid labile benzimidazole compound, wherein the pellet comprises:

5

(a) an inert nucleus;

10

(b) a layer disposed over said inert nucleus (a), comprising an acid labile benzimidazole compound, an inert, non-alkaline polymer soluble in water and one or more pharmaceutically acceptable inert excipients;

(c) one or more intermediate layers that comprise:

15

(i) an inert, non-alkaline coating, formed of an inert, non-alkaline polymer soluble in water and one or more pharmaceutically acceptable inert excipients; and

(ii) a system of modified release that comprises an inert, non-alkaline polymer soluble in water and an inert, non-alkaline polymer insoluble in water;

20

said intermediate layer(s) (c) disposed over said layer (b) that covers the inert nucleus; and

25

(d) an external layer comprising an enteric coating disposed over said intermediate layer(s) (c).

2. A pellet according to claim 1, in which said intermediate layers (c) comprise one or more layers of an inert, non-alkaline coating and one or more layers of a system of modified release that comprises an inert, non-alkaline polymer soluble in water and an inert, non-alkaline polymer insoluble in water.

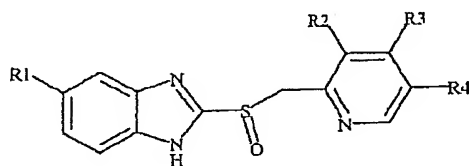
30

3. A pellet according to claim 1 wherein, the inert, non-alkaline coating, formed of an inert, non-alkaline polymer soluble in water and one or more pharmaceutically acceptable inert excipients, and the system of modified release that comprises an inert, non-alkaline polymer soluble in water and an inert, non-alkaline polymer insoluble in

35

water, are mixed in a single layer.

4. A pellet according to claim 1, in which said intermediate layers (c) comprise a mixture of one or more layers of inert, non-alkaline coating, and one or more layers of said system of modified release that comprises an inert, non-alkaline polymer soluble in water and an inert, non-alkaline polymer insoluble in water, and one or more layers of a mixture of inert, non-alkaline coating, and said system of modified release that comprises an inert, non-alkaline polymer soluble in water and an inert, non-alkaline polymer insoluble in water.
5. A pellet according to claim 1 wherein the inert, non-alkaline coating, formed of an inert, non-alkaline polymer soluble in water and one or more pharmaceutically acceptable inert excipients is disposed over the layer (b); the layer comprising the system of modified release that comprises an inert, non-alkaline polymer soluble in water and an inert, non-alkaline polymer insoluble in water is disposed over the layer of the inert, non-alkaline coating; and the layer (d) is disposed over the layer formed by the system of modified release comprising an inert, non-alkaline polymer soluble in water and an inert, non-alkaline polymer insoluble in water.
6. A pellet according to claim 1 wherein said acid labile benzimidazole compound is a compound of formula (I)



(I)

wherein

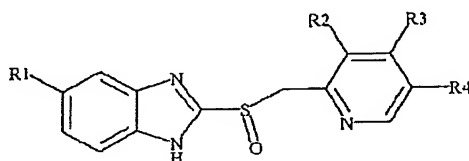
- $R^1$  is hydrogen, methoxy or difluoromethoxy,  
 $R^2$  is methyl or methoxy,  
 $R^3$  is methoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy or 3-methoxypropoxy, and  
 $R^4$  is hydrogen or methyl.

7. A pellet according to claim 1 wherein said acid labile benzimidazole compound is selected from the group consisting of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole.
8. A pellet according to claim 1 wherein, said inert, non-alkaline polymer soluble in water, present in the layer (b) is selected from hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) and hydroxypropylcellulose (HPC).
9. A pellet according to claim 1 wherein, said inert, non-alkaline polymer soluble in water of the inert, non-alkaline coating, present in the intermediate layer(s) (c) is hydroxypropylmethylcellulose (HMPC).
10. A pellet according to claim 1 wherein, said inert, non-alkaline polymer soluble in water of the system of modified release, present in the intermediate layer(s) (c) is hydroxypropylmethylcellulose (HMPC).
11. A pellet according to claim 1 wherein, said inert, non-alkaline polymer insoluble in water of the system of modified release, present in the intermediate layer(s) (c) is ethylcellulose or a copolymer of ammonium methacrylate.
12. A pellet according to claim 1 wherein, said external layer (d) comprises a gastro-resistant polymer, a plasticizer and one or more pharmaceutically acceptable inert excipients.
13. A method for obtaining a gastro-resistant pellet of modified release that contains as an active ingredient an acid labile benzimidazole compound, that comprises:
- (i) applying an aqueous suspension of an acid labile benzimidazole compound, an inert, non-alkaline polymer soluble in water, and one or more pharmaceutically acceptable inert excipients to cover an inert nucleus;
- (ii) applying one or more intermediate layers, separated or mixed among themselves that contain (i) an inert, non-alkaline coating, formed of an inert, non-alkaline polymer soluble in water and one or more pharmaceutically acceptable inert excipients; and (ii) a system of modified release that comprises an inert, non-alkaline polymer soluble in water and an inert, non-alkaline polymer insoluble in water, separated or mixed; and

(iii) covering said intermediate layer or layers with an aqueous suspension that comprises a gastro-resistant polymer, a plasticizer and one or more pharmaceutically acceptable inert excipients to create an external layer of enteric coating.

5

14. A method according to claim 13 wherein said acid labile benzimidazole compound is a compound of formula (I)



(I)

10

wherein

R<sup>1</sup> is hydrogen, methoxy or difluoromethoxy,

R<sup>2</sup> is methyl or methoxy,

R<sup>3</sup> is methoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy or 3-methoxypropoxy, and

15

R<sup>4</sup> is hydrogen or methyl.

15. A method according to claim 13 wherein said acid labile benzimidazole compound is selected from the group consisting of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole.

20

16. A method according to claim 13 wherein, said inert, non-alkaline polymer soluble in water, present in the suspension applied in step (i) is selected from hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) and hydroxypropylcellulose (HPC).

25

17. A method according to claim 13 wherein, said inert, non-alkaline polymer soluble in water, comprised in the inert, non-alkaline coating, present in the suspension applied in step (ii) is hydroxypropylmethylcellulose (HMPC).

30

18. A method according to claim 13 wherein, said inert, non-alkaline polymer soluble in water, comprised in the system of modified release, present in the suspension applied in step (ii) is hydroxypropylmethylcellulose (HMPC).

19. A method according to claim 13 wherein, said inert, non-alkaline polymer insoluble in water, comprised in the system of modified release, present in the suspension applied in step (ii) is ethylcellulose or a copolymer of ammonium methacrylate.
- 5 20. A composition of modified release that comprises one or more pellets of claim 1.
21. A composition according to claim 20, in which one or more of the pellets have the same release profile of the benzimidazole.
- 10 22. A composition according to claim 20, in which one or more of the pellets have a different release profile of the benzimidazole.
23. A composition according to claim 20, comprising a mixture of (i) pellets with a quick release profile and (ii) pellets with a slow release profile, in a ratio (i):(ii), by weight, lying between 10:90 and 90:10.
- 15 24. A composition according to claim 20, in the form of a capsule or a tablet.

**Abstract****SUMMARY****SOLID ORAL PHARMACEUTICAL FORMULATION OF MODIFIED  
RELEASE THAT CONTAINS AN ACID LABILE BENZIMIDAZOLE  
COMPOUND**

- 5 The pharmaceutical formulation consists of a number of pellets that comprise a inert nucleus, a layer with the active ingredient, one or more intermediate layers that comprise at least a system of modified release, and an external layer of enteric coating. These pellets can be obtained applying the different layers by means of fluid bed
- 10 coating techniques using aqueous solutions or suspensions of the components of such layers. The pharmaceutical formulations can be hard gelatine capsules or tablets and are suitable for use in the prevention and treatment of disorders related to abnormal gastric acid secretion.

- 15 **Representative Drawing: None**